

## Stereoselektive Synthese und Umsetzung stannylierter Peptide\*\*

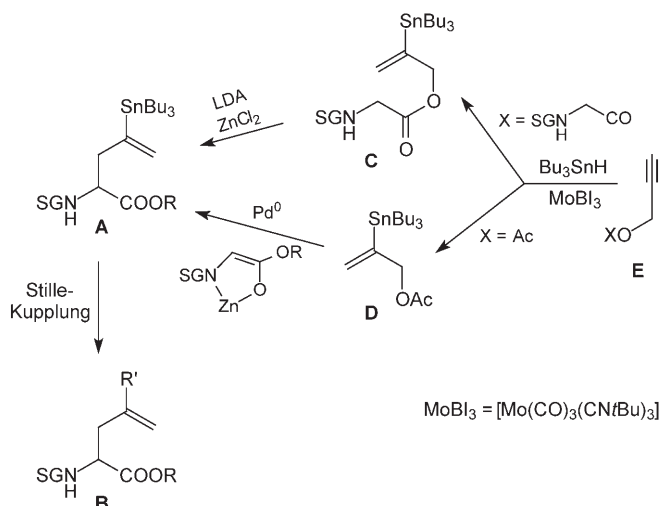
Jan Deska und Uli Kazmaier\*

Professor Peter Hofmann zum 60. Geburtstag gewidmet

Peptide aus marinen und terrestrischen niederen Organismen unterscheiden sich grundlegend von denen der Eukaryoten. Die Ursache liegt in der nicht-ribosomalen Peptidsynthese der Prokaryoten,<sup>[1]</sup> die es ihnen ermöglicht, auch „exotische Seitenketten“ in Peptide einzubauen sowie N-alkylierte und D-Aminosäuren zu integrieren.<sup>[2]</sup> Da die resultierenden Peptidstrukturen in der Regel von Proteasen nicht mehr gespalten werden, sind sie aus pharmazeutisch-medizinischer Sicht hoch interessant.

Für die Entwicklung peptidbasierter Wirkstoffe ist jedoch neben der Synthese des eigentlichen Naturstoffs der Aufbau von Analoga für Struktur-Aktivitäts-Untersuchungen bzw. -Verbesserungen von enormer Bedeutung. Besonders attraktiv in dieser Hinsicht erscheint die Peptid-Modifizierung, die es ermöglicht, an einem vorgegebenen Peptid nachträglich Strukturvariationen vorzunehmen.<sup>[3]</sup> Solche Modifizierungen können entweder an geeignet funktionalisierten Seitenketten erfolgen oder direkt am Peptidrückgrat (Backbone-Modifizierung). Während Funktionalisierungen in der Seitenkette oftmals problemlos möglich sind,<sup>[4]</sup> steht die Backbone-Modifizierung vor dem Problem der stereoselektiven Einführung der gewünschten Seitenkette. Prinzipiell stehen zur Backbone-Modifizierung Peptidradikale,<sup>[5]</sup> Peptidcarbeniumionen<sup>[6]</sup> und Peptidenolate zur Verfügung. Vor allem der Einsatz der nucleophilen Peptidenolate wurde intensiv von Seebach et al. untersucht.<sup>[7]</sup> Während die linearen Peptide in der Regel relativ unselektiv die diastereomeren Peptide liefern, lassen sich mit cyclischen Peptidderivaten oftmals recht gute Selektivitäten erzielen.<sup>[8]</sup>

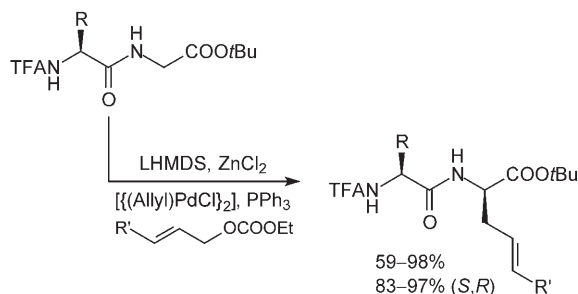
Zur Seitenkettenmodifizierung von Aminosäuren unter C-C-Verknüpfung haben sich vor allem Stille-Kupplungen bewährt. So lassen sich geschützte Aminosäuren (SG: Schutzgruppe) mit einer Vinylstannan-Seitenkette (**A**) mit einer Reihe von Elektrophilen umsetzen, was den Aufbau funktionalisierter Derivate **B** ermöglicht (Schema 1).<sup>[9]</sup> Zur Synthese der benötigten Aminosäuren **A** haben wir in den letzten Jahren zwei unabhängige Routen entwickelt: So erhält man **A** entweder durch Chelat-Enolat-Claisen-Umlagerung aus den stannylierten Estern **C** oder durch Palladium-katalysierte allylische Alkylierung mit den stannylierten Allyl-



Schema 1. Synthese und Modifizierung stannylierter Aminosäuren.

acetaten **D**.<sup>[10]</sup> Die metallierten Ester wiederum erhält man durch Molybdän-katalysierte regioselektive Hydrostannylie- rung aus den Propargylestern **E**.<sup>[11]</sup>

Unabhängig hiervon beschäftigen wir uns seit einigen Jahren mit Peptidmodifizierungen und der Frage, wie sich die Bildung des neuen stereogenen Zentrums möglichst selektiv erreichen lässt.<sup>[12]</sup> Dabei zeigte sich, dass neben der erwähnten Chelat-Enolat-Claisen-Umlagerung<sup>[13]</sup> auch die allylische Alkylierung an Peptiden<sup>[14]</sup> mit hohen Ausbeuten und Selektivitäten durchgeführt werden kann (Schema 2). Das Prinzip ist generell anwendbar und liefert selbst mit der „kleinsten“ induzierenden Aminosäure Alanin ( $R = \text{CH}_3$ ) noch brauchbare Selektivitäten (83:17). Mit nahezu allen anderen Seitenketten liegen die Diastereoselektivitäten bei  $> 90\%$ , auch bei Einführung komplexer, funktionalisierter Substituenten. In allen untersuchten Beispielen induzierte eine S-Aminosäure eine R-Aminosäure („unlike“-Steuerung)



Schema 2. Modifizierung von Peptiden durch Pd-katalysierte allylische Alkylierung. LHMDS = Lithiumhexamethyldisilazid, TFA = Trifluoroacetat.

[\*] Dipl.-Chem. J. Deska, Prof. Dr. U. Kazmaier  
Institut für Organische Chemie  
Universität des Saarlandes  
Im Stadtwald, Geb. C4.2, 66123 Saarbrücken  
Fax: (+49) 681-302-2409  
E-Mail: u.kazmaier@mx.uni-saarland.de  
Homepage: <http://www.uni-saarland.de/fak8/kazmaier/>

[\*\*] Diese Arbeit wurde von der Deutschen Forschungsgemeinschaft (Ka880/6 und Ka880/8) und dem Fonds der Chemischen Industrie gefördert.

und umgekehrt.<sup>[15]</sup> Dies lässt sich durch eine Mehrfachkoordination der Peptidkette an das chelatisierende Metallion erklären. Hierdurch wird eine Seite des gebildeten Enolats durch die benachbarte Seitenkette R abgeschildert, sodass der Angriff am Enolat nur von der gegenüberliegenden Seite erfolgen kann, was zum „unlike“-Produkt (*S,R*) führt.

Hier möchten wir nun über eine erfolgreiche Kombination dieser beiden Konzepte berichten: die stereoselektive Stannylallylierung und anschließende Seitenkettenmodifizierung. Diese Methode ermöglicht den Aufbau einer Fülle neuartiger Peptide in maximal drei Syntheseschritten mit einem einzigen stereodifferenzierenden Schritt.

Unsere Untersuchungen begannen mit dem Phenylalanin-Dipeptid **1a**, das sich bereits bei der Umsetzung mit „normalen“ Allylsubstraten bewährt hatte. Hieran wurden die Reaktionsbedingungen (Tabelle 1) optimiert. Bei einem leichten Überschuss an Peptidenolat zeigte sich, dass sowohl das gängige Acetat **2a** wie auch Carbonate als Abgangs-

**Tabelle 1:** Stereoselektive Stannylallylierung von Dipeptiden.<sup>[a][16]</sup>

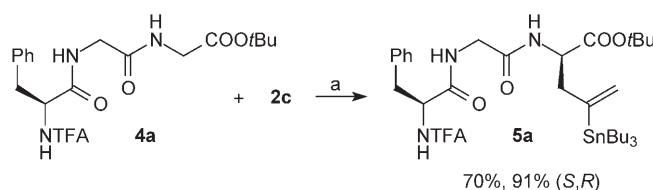
Peptid	R	Allyl	X	Verh. 1/2	Prod.	Ausb. [%]	d.r. <sup>[b]</sup>
<b>1a</b>	Bn	<b>2a</b>	Ac	1.5:1	<b>3a</b>	48	99:1
<b>1a</b>	Bn	<b>2b</b>	COOMe	1.5:1	<b>3a</b>	56	98:2
<b>1a</b>	Bn	<b>2c</b>	COOEt	1.5:1	<b>3a</b>	65	98:2
<b>1a</b>	Bn	<b>2c</b>	COOEt	1:1.1	<b>3a</b>	73	98:2
<b>1b</b>	<i>i</i> Bu	<b>2c</b>	COOEt	1:1.1	<b>3b</b>	69	97:3
<b>1c</b>	CH <sub>2</sub> OR <sup>[c]</sup>	<b>2c</b>	COOEt	1:1.1	<b>3c</b>	81	95:5
<b>1d</b>	Me	<b>2c</b>	COOEt	1:1.1	<b>3d</b>	51	92:8

[a] Bn = Benzyl, Ac = Acetyl. [b] Diastereomerenverhältnis *S,R/S,S*. [c] R' = TBDPS (*tert*-Butyldiphenylsilyl).

gruppe geeignet sind. Mit allen Abgangsgruppen wurde eine exzellente Stereoselektivität beobachtet, wobei das Ethylcarbonat **2c** die beste Ausbeute erbrachte. Diese ließ sich weiter steigern, indem das Allylsubstrat im leichten Überschuss eingesetzt wurde. Unter diesen optimierten Bedingungen wurden einige weitere Dipeptide umgesetzt. Interessanterweise verliefen alle Umsetzungen hoch stereoselektiv, nahezu unabhängig von der induzierenden Aminosäure. Einige typische Beispiele (**1b–d**) sind in Tabelle 1 zusammengefasst. Selbst die Umsetzung des Alaninpeptids **1d** verlief mit 92% Diastereoselektivität besser als erwartet, wenngleich in diesem Fall die Ausbeute etwas geringer ausfiel. Die beste Ausbeute wurde mit dem geschützten Serinderivat **1c** erhalten.<sup>[16]</sup>

Wie erwähnt, könnte die beobachtete „unlike“-Steuerung auf eine Mehrfachkoordination der deprotonierten linearen Peptidkette an das chelatisierende Zinkion zurückzuführen sein, verbunden mit einer einseitigen Abschirmung des Enolats. Unter dieser Prämisse sollte auch bei einem verlängerten Peptid noch eine gewisse Steuerung zu erwarten sein.

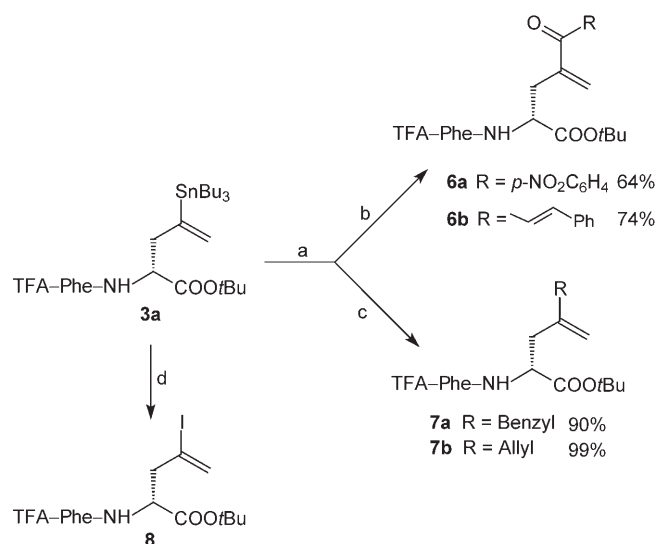
Um dies zu überprüfen, wurde das Tripeptid **4a** denselben Reaktionsbedingungen ausgesetzt, und in der Tat wurde das substituierte Tripeptid **5a** mit > 90% Selektivität erhalten (Schema 3). Ein exzellentes Ergebnis, wenn man bedenkt, dass es sich hierbei um eine 1,7-Induktion handelt.



**Schema 3.** Stereoselektive Allylierung des Tripeptids **4a**: a) 1.5 Äquiv. ZnCl<sub>2</sub>, 5.5 Äquiv. LHMDS, 2 Mol-% [(Allyl)PdCl]<sub>2</sub>, 8 Mol-% PPh<sub>3</sub>, THF, –78 → 0 °C.

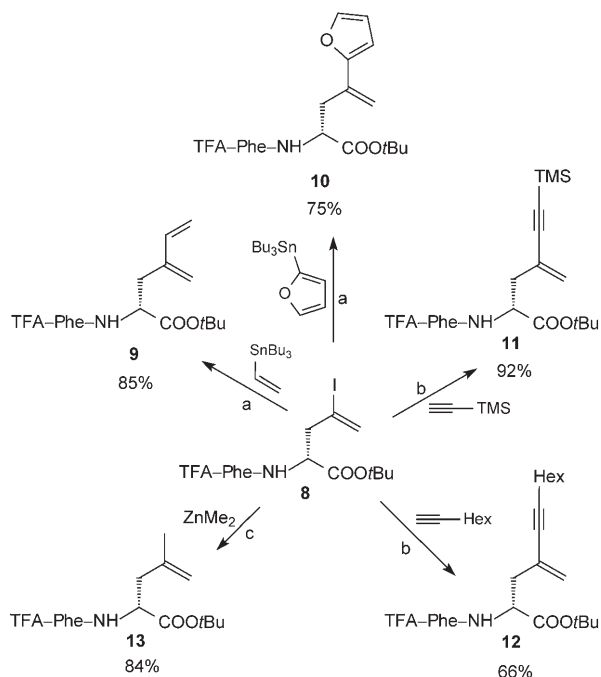
Nach der erfolgreichen Synthese der stannylierten Peptide wurden als nächstes die Seitenkettenmodifizierungen untersucht. Stille-Kupplungen an stannylierten Aminosäuren sind bereits gut etabliert,<sup>[9,10]</sup> daher wurde diese Reaktion exemplarisch nur mit jeweils zwei Alkyl- und zwei Acylhalogeniden durchgeführt (Schema 4). Die Ausbeuten waren durchweg gut bis sehr gut. Durch Umsetzung mit Säurechloriden erhält man Peptide mit einer Vinylketon-Seitenkette (**6**), welche ihrerseits z.B. durch Michael-Addition weiter modifiziert werden können. Im Falle der Kupplung mit Cinnamoylchlorid (**6b**) erhält man gar ein doppeltes Michael-Akzeptor-System, aus dem sich z.B. durch Amin-Addition leicht heterocyclische Seitenketten aufbauen lassen.<sup>[17]</sup> Während die Umsetzung mit den Säurechloriden bei 50 °C sehr rasch erfolgt, beobachtet man unter diesen Bedingungen kaum Reaktion mit Allyl- und Benzylbromid. Bei 60 °C erhält man die Kupplungsprodukte **7** jedoch in nahezu quantitativer Ausbeute. Alle diese Reaktionen verlaufen ohne Epimerisierung, wie sich leicht HPLC-analytisch belegen lässt.

Das Synthesepotenzial der stannylierten Peptide kann zur Herstellung weiterer Derivate genutzt werden. Durch Metall-



**Schema 4.** Modifizierungen eines stannylierten Peptids **3a**: a) 1 Mol-% [(Allyl)PdCl]<sub>2</sub>, 2 Mol-% PPh<sub>3</sub>; b) 1.2 Äquiv. RCOCl, THF, 50 °C; c) 2 Äquiv. RBr, THF, 60 °C, 24 h; d) 2 Äquiv. I<sub>2</sub>, Et<sub>2</sub>O, RT.

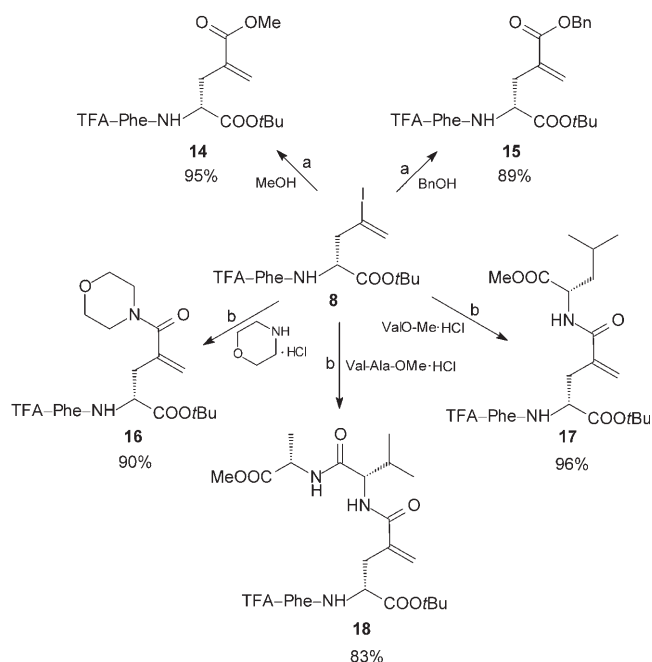
Halogen-Austausch erhält man aus **3a** in quantitativer Ausbeute das iodierter, umgepolte Peptid **8**, das nun als elektrophile Komponente wiederum in Kreuzkupplungen umgesetzt werden kann (Schema 5). So erhält man durch Umsetzung



**Schema 5.** Kreuzkupplungen eines iodierten Peptids **8**: a) 1 Mol-% [(Allyl)PdCl]<sub>2</sub>, 2 Mol-% PPh<sub>3</sub>, THF, 60°C; b) 3 Mol-% [Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>], 10 Mol-% CuI, NEt<sub>3</sub>, THF, 50°C; c) 2 Mol-% [(Allyl)PdCl]<sub>2</sub>, 4 Mol-% PPh<sub>3</sub>, THF, 0°C → RT.

mit Vinylstannan das Peptid **9** mit einer Dien-Seitenkette. Auch die Einführung heterocyclischer Ringsysteme (**10**) ist durch Stille-Kupplung möglich.<sup>[18]</sup> Durch Sonogashira-Kupplung erhält man synthetisch interessante Enin-Seitenketten (**11**, **12**), während die Negishi-Kupplung die Einführung von Alkylketten ermöglicht (**13**).<sup>[19]</sup> Das hierbei erhaltene Methyl-Substitutionsprodukt **13** diente dazu, die absolute Konfiguration der neu erzeugten Aminosäure aufzuklären. Durch katalytische Hydrierung erhält man das entsprechende Leucin-Dipeptid, das sich HPLC-analytisch zuordnen lässt. Hierdurch konnte die „unlike“-Steuerung eindeutig belegt werden.

Peptide mit einer Vinylid-Seitenkette sind jedoch nicht nur interessant für Kettenverlängerungen durch Kreuzkupplung, sondern auch als Substrate für Carbonylierungen (Schema 6).<sup>[20]</sup> Letztere Umsetzung bietet einen Zugang zu Glutaminsäurederivaten. Führt man diese ebenfalls Pd-katalysierte Reaktion in Alkohol aus, so erhält man direkt den entsprechenden Ester (**14**, **15**). Wechselt man zu einem inerten Lösungsmittel, so lässt sich der in situ gebildete Acyl-Pd-Komplex auch mit anderen Nucleophilen wie etwa Aminen abfangen (**16**). Besonders interessant ist natürlich die direkte Kupplung mit Aminosäureestern (**17**), die mit fast quantitativer Ausbeute gelingt. Selbst sterisch anspruchsvolle Aminosäuren und sogar deren Peptide lassen sich problemlos kuppeln, was den einfachen Aufbau z.B. von Tetrapeptiden (**18**) ermöglicht.



**Schema 6.** Carbonylierende Kupplungen eines iodierten Peptids **8**: a) 3 Mol-% [Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>], 1 atm CO, 3 Äquiv. NEt<sub>3</sub>, RT; b) 5 Mol-% [Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>], 1 atm CO, 4 Äquiv. NEt<sub>3</sub>, THF, RT.

Die Palladium-katalysierte Allylierung ist eine exzellente Methode zum hoch stereoselektiven Aufbau von stannylerten Peptiden. Deren reichhaltige Folgechemie ermöglicht die einfache und schnelle Synthese von Peptiden mit strukturell diversen, ungewöhnlichen Seitenketten. Versuche, auch die „like“-Produkte (*S,S* oder *R,R*) auf diese Weise selektiv zu erhalten, sind zurzeit im Gange.

## Experimentelles

**Synthese von 3a:** In einem ausgeheizten Schlenk-Kolben wurde Hexamethyldisilazan (936 mg, 5.8 mmol) in THF (6 mL) gelöst und bei –78°C tropfenweise mit *n*-Butyllithium (1.6 M in Hexan, 3.3 mL, 5.3 mmol) versetzt. Das Kältebad wurde entfernt und die farblose Basenlösung 10 min bei Raumtemperatur gerührt. In einem zweiten Schlenk-Kolben wurde ZnCl<sub>2</sub> (245 mg, 1.8 mmol) vorsichtig im Hochvakuum ausgeheizt; nach Abkühlen wurde (*S*)-TFAPheGlyOtBu (562 mg, 1.5 mmol) zugegeben und in THF (3 mL) gelöst. Nach Abkühlen der frisch bereiteten LHMDS-Lösung auf –78°C wurde die Peptid/ZnCl<sub>2</sub>-Lösung tropfenweise zugegeben, und das Reaktionsgemisch wurde weitere 30 min bei –78°C gerührt. In einem dritten, ebenfalls ausgeheizten Schlenk-Kolben wurden [(Allyl)PdCl]<sub>2</sub> (5.5 mg, 15 µmol) und PPh<sub>3</sub> (15.7 mg, 60 µmol) in THF (0.5 mL) gelöst und 5 min bei Raumtemperatur gerührt, bevor **2c** (755 mg, 1.8 mmol) zugegeben wurde. Die Carbonat-/Katalysator-Lösung wurde anschließend tropfenweise zu der kalten Zinkensolatlösung gegeben. Überschüssiges Trockeneis wurde aus dem Kältebad entfernt und die Reaktionsmischung auf 0°C erwärmt. Nach Verdünnen mit Diethylether wurde mit NH<sub>4</sub>OAc/HOAc-Puffer (pH 6.5) hydrolysiert und die wässrige Phase mit Diethylether extrahiert. Nach Trocknen über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> wurde das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch gereinigt (Kieselgel, Hexan/Ethylacetat/NEt<sub>3</sub> 95:4:1). Ausb.: 765 mg (1.09 mmol, 73%) **3a** in Form eines weißen kristallinen Feststoffs. Schmp. (Hexan/Et<sub>2</sub>O): 55–56°C. [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> = –6.3 (*c* = 1.0, CHCl<sub>3</sub>, 98% ds). <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 0.84 (t, *J* = 7.3 Hz, 9H), 0.89 (dt,

$J = 50.8, 8.1$  Hz, 6H), 1.27 (tq,  $J = 7.3, 7.3$  Hz, 6H), 1.35 (s, 9H), 1.40–1.54 (m, 6H), 2.27 (dd,  $J = 14.1, 8.1$  Hz, 1H), 2.49 (dd,  $J = 14.1, 6.2$  Hz, 1H), 2.97 (dd,  $J = 13.8, 7.9$  Hz, 1H), 3.06 (dd,  $J = 13.8, 5.8$  Hz, 1H), 4.49 (ddd,  $J = 7.7, 7.7, 5.5$  Hz, 1H), 4.58 (ddd,  $J = 7.5, 7.5, 6.2$  Hz, 1H), 5.12 (dd,  $J = 59.5, 1.3$  Hz, 1H), 5.53 (dd,  $J = 128.0, 1.1$  Hz, 1H), 5.77 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 7.11–7.25 ppm (m, 6H).  $^{13}\text{C}$ -NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 9.6$  (d,  $J = 328$  Hz), 13.7, 27.4 (d,  $J = 57.4$  Hz), 27.9, 29.0 (d,  $J = 19.7$  Hz), 38.5, 44.1 (d,  $J = 40.3$  Hz), 52.6 (d,  $J = 12.4$  Hz), 54.5, 82.5, 115.6 (q,  $J = 288$  Hz), 127.5, 128.3 (d,  $J = 23.6$  Hz), 128.9, 129.2, 135.3, 149.6, 156.6 (q,  $J = 37.6$  Hz), 168.4, 170.5 ppm.  $^{119}\text{Sn}$ -NMR (149 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = -43.7$  ppm. Elementaranalyse (%) ber. für  $\text{C}_{32}\text{H}_{51}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_4\text{Sn}$  (703.46): C 54.64, H 7.31, N 3.98; gef.: C 54.41, H 6.97, N 3.95.

Synthese von **8**: Eine Lösung von **3a** (270 mg, 0.38 mmol) in  $\text{Et}_2\text{O}$  (10 mL) wurde bei Raumtemperatur mit kleinen Portionen Iod (195 mg, 0.77 mmol) versetzt und anschließend 30 min bei Raumtemperatur gerührt. Nach dreimaligem Waschen der organischen Phase mit 10 %  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ -Lösung und mit ges.  $\text{NaCl}$ -Lösung wurde über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet, das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und das Produkt säulenchromatographisch gereinigt (Kieselgel, Hexan/Ethylacetat 95:5→85:15). Ausb.: 204 mg (0.377 mmol, 99 %) **8** in Form eines weißen kristallinen Feststoffs. Schmp. (Hexan/ $\text{Et}_2\text{O}$ ): 119–120 °C.  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -4.6$  ( $c = 1.0$ ,  $\text{CHCl}_3$ , 99 % ds).  $^1\text{H}$ -NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 1.37$  (s, 9H), 2.59 (dd,  $J = 14.8, 7.4$  Hz, 1H), 2.67 (dd,  $J = 14.8, 6.2$  Hz, 1H), 3.03 (dd,  $J = 13.8, 7.7$  Hz, 1H), 3.08 (dd,  $J = 13.8, 6.3$  Hz, 1H), 4.53 (ddd,  $J = 7.7, 7.7, 6.2$  Hz, 1H), 4.66 (ddd,  $J = 7.6, 7.6, 6.5$  Hz, 1H), 5.69 (s, 1H), 5.93 (s, 1H), 6.14 (d,  $J = 7.7$  Hz, 1H), 7.13–7.30 ppm (m, 6H).  $^{13}\text{C}$ -NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 27.9, 38.5, 47.1, 52.4, 54.6, 83.3, 103.4, 115.6$  (q,  $J = 288$  Hz), 127.5, 128.5, 129.3, 135.2, 156.6 (q,  $J = 37.7$  Hz), 168.9, 169.1 ppm. Elementaranalyse (%) ber. für  $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{F}_3\text{IN}_2\text{O}_4$  (540.07): C 44.46, H 4.48, N 5.18; gef.: C 44.68, H 4.33, N 5.24. HPLC (Reprosil 100 Chiral-NR 8  $\mu\text{m}$ , Hexan/ $i$ PrOH 99:1, 2.0 mL min $^{-1}$ , 209 nm):  $t_{(\text{S,S})} = 9.15$  min,  $t_{(\text{S,R})} = 12.03$  min.

Synthese von **13**: Eine Lösung von **8** (81 mg, 0.15 mmol),  $[(\text{Allyl})\text{PdCl}_2]$  (1.1 mg, 3.0  $\mu\text{mol}$ ) und  $\text{PPh}_3$  (1.6 mg, 6.0  $\mu\text{mol}$ ) in THF (3 mL) wurde bei 0 °C tropfenweise mit Dimethylzink (2 mL in Toluol, 0.23 mL, 0.46 mmol) versetzt und 24 h bei Raumtemperatur gerührt. Nach Zugabe von *tert*-Butanol (0.5 mL) wurde das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch gereinigt (Kieselgel, Hexan/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  6:4). Ausb.: 54 mg (0.126 mmol, 84 %) **13** in Form eines weißen kristallinen Feststoffs. Schmp. (Hexan/ $\text{Et}_2\text{O}$ ): 114 °C.  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +3.5$  ( $c = 1.0$ , 98 % ds,  $\text{CHCl}_3$ ).  $^1\text{H}$ -NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 1.35$  (s, 9H), 1.63 (s, 3H), 2.20 (dd,  $J = 14.0, 7.8$  Hz, 1H), 2.28 (dd,  $J = 14.1, 6.3$  Hz, 1H), 3.03 (dd,  $J = 13.8, 7.5$  Hz, 1H), 3.08 (dd,  $J = 13.8, 6.8$  Hz, 1H), 4.41 (ddd,  $J = 7.7, 7.7, 6.3$  Hz, 1H), 4.56 (s, 1H), 4.64 (ddd,  $J = 7.7, 7.7, 6.9$  Hz, 1H), 4.71 (s, 1H), 6.33 (d,  $J = 7.7$  Hz, 1H), 7.11–7.25 (m, 5H), 7.51 ppm (d,  $J = 7.7$  Hz, 1H).  $^{13}\text{C}$ -NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 21.7, 27.9, 38.6, 40.6, 51.1, 54.7, 82.6, 114.6, 115.8$  (q,  $J = 286$  Hz), 127.4, 128.8, 129.3, 135.3, 140.3, 156.6 (q,  $J = 37.2$  Hz), 168.8, 170.5 ppm. Elementaranalyse (%) ber. für  $\text{C}_{21}\text{H}_{27}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_4$  (428.46): C 58.87, H 6.35, N 6.54; gef.: C 59.02, H 6.30, N 6.54. HRMS (CI) ber. für  $\text{C}_{21}\text{H}_{28}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_4$   $[M+\text{H}]^+$ : 429.2001; gef.: 429.2041. HPLC (Reprosil 100 Chiral-NR 8  $\mu\text{m}$ , Hexan/ $i$ PrOH 99.5:0.5, 1.5 mL min $^{-1}$ , 209 nm):  $t_{(\text{S,S})} = 16.65$  min,  $t_{(\text{S,R})} = 22.07$  min.

Eingegangen am 19. Februar 2007

Online veröffentlicht am 7. Mai 2007

**Stichwörter:** Allylierungen · Kreuzkupplungen · Palladium · Peptidmodifizierungen · Stannane

- [1] Übersichten: a) M. A. Marahiel, T. Stachelhaus, H. D. Mootz, *Chem. Rev.* **1997**, 97, 2651–2673; b) H. von Döhren, U. Keller, J. Vater, R. Zocher, *Chem. Rev.* **1997**, 97, 2675–2705.

- [2] Übersichten: a) D. R. W. Hodgson, J. M. Sanderson, *Chem. Soc. Rev.* **2004**, 33, 422–430; b) N. Fusetani, S. Matsunaga, *Chem. Rev.* **1993**, 93, 1793–1806.
- [3] Reviews: a) D. Seebach, *Aldrichimica Acta* **1992**, 25, 59–66; b) D. Seebach, A. K. Beck, A. Studer in *Modern Synthetic Methods*, Vol. 7 (Hrsg.: B. Ernst, C. Leumann), Helvetica Chimica Acta, Basel, **1995**, S. 1–178.
- [4] a) J.-C. Gfeller, A. K. Beck, D. Seebach, *Helv. Chim. Acta* **1980**, 63, 728–732; b) M. J. Dunn, S. Gomez, R. F. W. Jackson, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1995**, 1639–1640; c) J. Barluenga, M. A. García-Martín, J. M. González, P. Clapés, G. Valencia, *Chem. Commun.* **1996**, 1505–1506.
- [5] a) M. Ricci, P. Blakskjaer, T. Skrydstrup, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 12413–12421; b) M. Ricci, L. Madariaga, T. Skrydstrup, *Angew. Chem.* **2000**, 112, 248–252; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, 39, 242–246; c) C. J. Easton, *Chem. Rev.* **1997**, 97, 53–82.
- [6] a) C. J. Easton, I. M. Scharfbillig, E. W. Tan, *Tetrahedron Lett.* **1988**, 29, 1565–1568; b) G. Apitz, W. Steglich, *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 3163–3166; c) W. Steglich, M. Jäger, S. Jaroch, P. Zistler, *Pure Appl. Chem.* **1994**, 66, 2167–2170.
- [7] D. Seebach, *Angew. Chem.* **1988**, 100, 1685–1715; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1988**, 27, 1624–1654, zit. Lit.
- [8] a) D. Seebach, A. K. Beck, H. G. Bossler, C. Gerber, S. Y. Ko, C. W. Murtiashaw, R. Naef, S.-I. Shoda, A. Thaler, M. Krieger, R. Wenger, *Helv. Chim. Acta* **1993**, 76, 1564–1590; b) S. A. Miller, S. L. Griffiths, D. Seebach, *Helv. Chim. Acta* **1993**, 76, 563–595; c) C. Paulitz, W. Steglich, *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 8474–8478.
- [9] a) G. T. Crisp, P. T. Glink, *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 4649–4652; b) G. T. Crisp, P. T. Glink, *Tetrahedron* **1994**, 50, 3213–3234.
- [10] a) U. Kazmaier, D. Schauß, M. Pohlman, S. Raddatz, *Synthesis* **2000**, 914–917; b) U. Kazmaier, D. Schauß, S. Raddatz, M. Pohlman, *Chem. Eur. J.* **2001**, 7, 456–464.
- [11] a) U. Kazmaier, D. Schauß, M. Pohlman, *Org. Lett.* **1999**, 1, 1017–1019; b) U. Kazmaier, M. Pohlman, D. Schauß, *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 2761–2766; c) A. O. Wesquet, S. Dörrenbächer, U. Kazmaier, *Synlett* **2006**, 1105–1109.
- [12] U. Kazmaier, S. Maier, F. L. Zumpe, *Synlett* **2000**, 1523–1535.
- [13] a) U. Kazmaier, *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 6667–6670; b) U. Kazmaier, S. Maier, *Chem. Commun.* **1998**, 2535–2536; c) U. Kazmaier, S. Maier, *Org. Lett.* **1999**, 1, 1763–1766; d) S. Maier, U. Kazmaier, *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 1241–1251.
- [14] a) U. Kazmaier, J. Deska, A. Watzke, *Angew. Chem.* **2006**, 118, 4973–4976; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, 45, 4855–4858; b) J. Deska, U. Kazmaier, *Chem. Eur. J.* **2007**, 13, im Druck.
- [15] D. Seebach, V. Prelog, *Angew. Chem.* **1982**, 94, 696–702; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1982**, 21, 654–660.
- [16] Da die erzielten Selektivitäten mit den stannylierten Allylsystemen deutlich besser waren als mit den nichtmetallierten Analoga (siehe Lit. [14]), wurde auf ein weiteres Screening der induzierenden Aminosäure verzichtet.
- [17] S. Dörrenbächer, U. Kazmaier, S. Ruf, *Synlett* **2006**, 547–550.
- [18] a) J. K. Stille, *Angew. Chem.* **1986**, 98, 504–519; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1986**, 25, 508–524; b) T. N. Mitchell, *Synthesis* **1992**, 803–815.
- [19] a) E.-I. Negishi, L. Anastasia, *Chem. Rev.* **2003**, 103, 1979–2017; b) E.-I. Negishi, Q. Hu, Z. Huang, M. Qian, G. Wang, *Aldrichimica Acta* **2005**, 38, 71–88.
- [20] a) T. Nishiyama, T. Esumi, Y. Iwabuchi, H. Irie, S. Hatakeyama, *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 43–46; b) K. Kumar, A. Zapf, D. Michalik, A. Tillack, T. Heinrich, H. Böttcher, M. Arlt, M. Beller, *Org. Lett.* **2004**, 6, 7–10; c) J. Xu, D. J. Burton, *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 4346–4353; d) A. Padwa, S. K. Baur, H. Zhang, *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 6833–6841.